



**PERBEDAAN EFEK PEMBERIAN *LOADING* 500 CC
HYDROXYETHYL STARCH 130 DAN 200 KD TERHADAP
JUMLAH PRODUKSI URIN PADA ANESTESI SPINAL
PASIEN BEDAH *CAESAR* DI RSUP DR KARIADI**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
sarjana strata-1 kedokteran umum**

**MONICA SARI GUNAWAN
G2A009167**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2013**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI

**PERBEDAAN EFEK PEMBERIAN *LOADING* 500 CC
HYDROXYETHYL STARCH 130 DAN 200 KD TERHADAP
JUMLAH PRODUKSI URIN PADA ANESTESI SPINAL
PASIEN BEDAH *CAESAR* DI RSUP DR KARIADI**

Disusun oleh:

**MONICA SARI GUNAWAN
G2A009167**

Telah disetujui:

Semarang. 29 Juli 2013

Dosen Pembimbing



**dr. Johan Arifin, Sp.An, KAP, KIC
NIP. 196506061999031001**

Penguji

Ketua Penguji



**dr. Danu Soesilowati, Sp.An, KIC
NIP. 196911132000032005**



**dr. Taufik Eko Nugroho, Sp.An
NIP. 198306092010121008**

PERBEDAAN EFEK PEMBERIAN *LOADING* 500 CC *HYDROXYETHYL STARCH* 130 DAN 200 KD TERHADAP JUMLAH PRODUKSI URIN PADA ANESTESI SPINAL PASIEN BEDAH *CAESAR* DI RSUP DR KARIADI

Monica Sari Gunawan², Johan Arifin²

ABSTRAK

Latar Belakang Dewasa ini bedah caesar banyak menggunakan anestesi spinal. Pemberian loading cairan koloid digunakan untuk mencegah komplikasi dari anestesi spinal yaitu hipotensi. Salah satunya adalah HES. Namun ada yang mengatakan penggunaan HES dapat mengakibatkan *acute kidney injury*.

Tujuan Mengetahui perbedaan efek pemberian loading 500 cc HES 130 kD dan 200 kD terhadap jumlah produksi urin pada anestesi spinal pasien bedah *caesar*.

Metode Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional retrospektif dengan studi *cross-sectional*. Sampel adalah 54 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok I menggunakan HES 130 kD dan kelompok II menggunakan HES 200 kD. Penelitian dilakukan dengan cara mencatat data yang diperlukan dari rekam medis pasien RSUP Dr Kariadi Semarang. Data diolah dan dianalisis menggunakan *software* komputer. Uji statistik menggunakan *Mann Whitney* dan derajat kemaknaan $p = 0,15$. Hasil analisis data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

Hasil Data karakteristik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Uji normalitas data *Shapiro-wilk* didapatkan data berdistribusi tidak normal. Pada uji *Mann Whitney* didapatkan perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok I dan kelompok II ($p=0,169$).

Kesimpulan Ada perbedaan yang tidak bermakna terhadap jumlah produksi urin pada pemberian *loading* 500 cc HES 200 kD dan HES 130 kD pada anestesi spinal pasien bedah *caesar*.

Kata Kunci: *loading*, HES, produksi urin, anestesi spinal, bedah *caesar*

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

² Staf pengajar Bagian Ilmu Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

DIFFERENT EFFECT OF LOADING 500 CC HIDROXYETHYL STARCH 130 AND 200 KD ON URINE OUTPUT IN CESAREAN SECTION WITH SPINAL ANESTHESIA AT RSUP DR KARIADI

ABSTRACT

Background Nowadays a lot of caesarean sections use spinal anesthesia. Colloid fluid has been used to prevent hypotension as the complication of spinal anesthesia. One of them is HES. However some say that using HES could cause acute kidney injury.

Aim To know the different effect of loading 500 cc HES 130 and 200 kD on urine output volume in caesarean section with spinal anesthesia.

Methods This study is a retrospective observational analytic with cross sectional study. Samples are 54 patients who fulfilled inclusive and exclusive criteria, then they are divided into two groups. Group I was given 130 kD of HES and group II was given 200 kD of HES. This study was done by taking the data from medical record of RSUP Dr Kariadi Semarang. Data were analyzed and processed by using computer software program. The statistic test made used of Mann Whitney and p degree of significance = 0,15. The results of the data analysis were presented in the form of tables and graphs.

Results The characteristic data shows no significant difference. The Shapiro-wilk test of normality shows the data are not normally distributed. The Mann Whitney test shows no significant difference between group I and group II (p = 0,169).

Conclusion There is no significant difference of loading 500 cc HES 130 and 200 kD on urine output volume in caesarean section with spinal anesthesia.

Key Words: loading, urine output, spinal anesthesia, caesarean section

PENDAHULUAN

Pasien yang mengalami pembedahan semakin meningkat. Salah satu pembedahan yang sering dilakukan adalah *sectio caesaria*. *Sectio caesaria* (*caesarean delivery*) didefinisikan sebagai satu cara melahirkan janin melalui sayatan dinding abdomen (laparotomi) dan dinding uterus (histerotomi).¹

Bedah *caesar* saat ini banyak menggunakan anestesi regional terutama anestesi spinal. Definisi dari anestesi spinal adalah memasukkan obat anestesi lokal ke ruang subaraknoid untuk menghasilkan anestesi (hilangnya sensasi) dan blok fungsi motorik.² Anestesi spinal memiliki komplikasi hipotensi akibat blok simpatis. Namun hal tersebut dapat diatasi dengan pemberian *loading* cairan atau pemberian obat vasokonstriktor.³

Pemberian *loading* koloid dapat menurunkan angka kejadian hipotensi lebih baik bila dibandingkan dengan pemberian *loading* kristaloid. Keuntungan dari penggunaan koloid adalah efek intravaskuler lama, reaksi imunologi minimal, infeksi virus, bakteri, dan parasit minimal, serta tidak didapatkan keracunan sitrat sebagai antikoagulan darah. Jenis – jenis koloid meliputi *hidroxyethyl starch* (HES), dextran, albumin, dan gelatin.^{4,5}

HES merupakan koloid sintesis yang sering digunakan karena harganya yang murah dan reaksi anafilaksis yang ditimbulkan lebih kecil.⁵ Berat molekul HES yang sama atau lebih besar dari berat molekul darah mengakibatkan cairan tetap berada dalam ruang intravaskuler, tetapi dapat memperberat kerja ginjal.^{6,7} Pemberian koloid untuk *loading* cairan pada anestesi spinal memberikan konsekuensi pada fungsi ginjal.

Ginjal manusia berfungsi sebagai alat ekskresi yang juga mengatur keseimbangan air dan elektrolit. Selain itu ginjal juga berfungsi sebagai organ endokrin yang mensekresikan kinin, renin, dan eritropoetin. Bila ginjal mengalami penurunan fungsi maka akan terjadi penurunan fungsi ekskresi.⁸ Salah satu parameter yang mudah untuk mengukur hal tersebut adalah jumlah produksi urin.

Dalam beberapa jurnal disebutkan bahwa pemberian koloid bisa menyebabkan *acute kidney injury* (AKI) sehingga dalam beberapa studi klinis disimpulkan bahwa pemakaian HES tidak bisa dianggap lagi aman. Kekuatan onkotik dari koloid dapat menimbulkan gangguan fungsi ginjal lebih lanjut dengan menurunkan tekanan filtrasi ginjal.⁹

Sakr Y *et al* menyatakan bahwa pemberian HES tidak mempengaruhi fungsi ginjal dan tidak memicu untuk dilakukan *renal replacement therapy* (RRT) di ICU pada observasi prospektif pada multisenter perawatan intensif di Eropa.¹⁰

Jungheinrich C *et al* menyatakan bahwa pemberian 500 ml HES 130/0.4 (6%) dapat diberikan dengan aman kepada pasien dengan fungsi ginjal baik sampai pada gangguan fungsi ginjal berat tanpa adanya akumulasi pada plasma.¹¹

Dari beberapa penelitian di atas terdapat kontroversi tentang penggunaan HES terhadap fungsi ginjal. Oleh karena itu penulis mencoba meneliti tentang pengaruh penggunaan HES 130/0.4 dan HES 200/0.5 terhadap jumlah produksi urin sebagai parameter untuk mengukur fungsi ginjal.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perbedaan efek pemberian loading 500 cc HES 130 kD dan 200 kD terhadap jumlah produksi urin pada anestesi spinal pasien bedah *caesar*

METODE

Rancangan penelitian ini bersifat analitik observasional retrospektif dengan pendekatan belah lintang. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. Kariadi Semarang selama bulan Juni – Juli 2013. Sampel diambil dari pasien yang menjalani operasi *sectio caesaria* di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, menggunakan *consecutive sampling* dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok 1 menggunakan cairan HES 130 kD dan kelompok 2 menggunakan cairan HES 200 kD. Data diperoleh dari rekam medik pasien.

Penelitian ini didapatkan 54 pasien sebagai sampel penelitian, dengan kriteria inklusi: pasien berusia 20-40 tahun, status fisik ASA I-II, persetujuan dan *Informed consent* pasien, operasi SC dengan spinal anestesi di RSUP Dr. Kariadi Semarang, tidak ada gangguan fungsi ginjal, menjalani operasi SC *cito* dan elektif dengan anestesi spinal. Sedangkan kriteria eksklusi: pasien yang mendapat pemberian cairan koloid > 500 mL, pemberian tranfusi darah selama perlakuan, obat anestesi berbeda, mengalami dehidrasi, dan selama operasi mengalami komplikasi anestesi maupun pembedahan, seperti kesadaran menurun, hipotensi, penurunan SaO₂ (keadaan umum: sesak sampai dengan *apneu*), perdarahan tidak terkontrol, dan syok. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah larutan HES 130 dan 200 kD dengan variabel terikat produksi urin. Analisis data menggunakan uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Karakteristik Pasien

Penelitian telah dilakukan terhadap 54 pasien bedah *caesar* dengan anestesi spinal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien dikelompokkan menjadi dua kelompok. Kelompok I sebanyak 27 pasien mendapatkan loading 500 cc HES 130 kD dan kelompok II sebanyak 27 pasien mendapatkan loading 500 cc HES 200 kD. Dapat dilihat dari tabel di bawah didapatkan untuk variabel umur, BB, TB dan BMI, dan kadar kreatinin pada kelompok HES 130 kD dan 200 kD mempunyai nilai $p > 0,15$, jadi tidak didapatkan perbedaan bermakna, atau dapat juga dikatakan bahwa kedua kelompok homogen.

Tabel 1. Karakteristik pasien

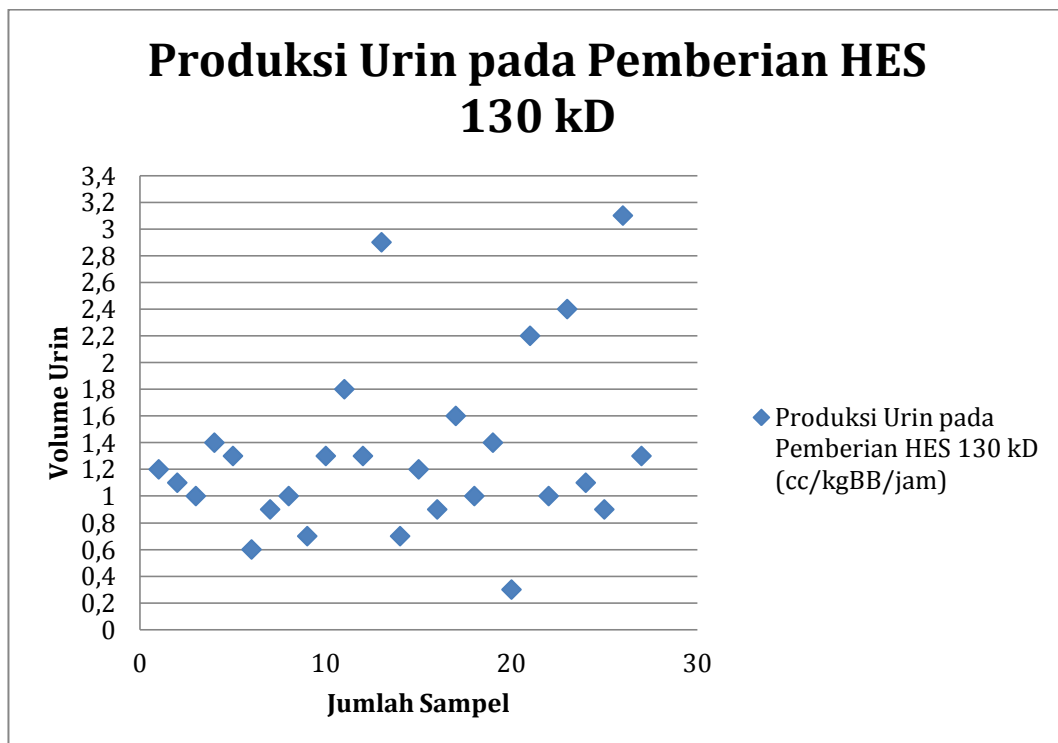
Variabel	HES 130 kD	HES 200 kD	p
Umur	28,85 ± 5,112	27,07 ± 6,433	0,266 [¥]
BB	63,70 ± 10,038	62,48 ± 9,811	0,509 [£]
TB	156,81 ± 8,580	156,30 ± 8,114	0,519 [¥]
BMI	25,98 ± 3,951	25,86 ± 5,560	0,592 [£]
Kreatinin	0,70 ± 0,118	0,67 ± 0,142	0,253 [£]

¥ Independent t test

£ Mann Whitney test

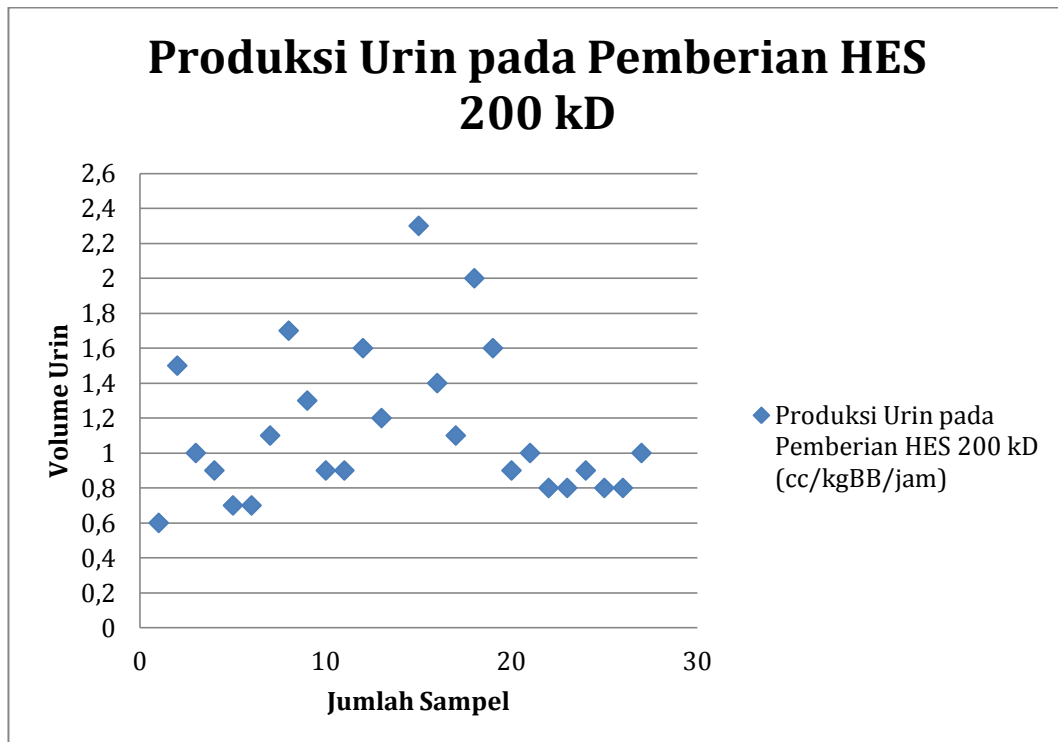
Analisis Deskriptif

Grafik di bawah menunjukkan jumlah produksi urin pasien bedah *caesar* pada pemberian HES 130 kD. Jumlah produksi urin tertinggi adalah 3,1 cc/kgBB/jam dan terendah adalah 0,3 cc/kgBB/jam.



Gambar 1. Jumlah produksi urin pada pemberian HES 130 kD

Grafik di bawah memperlihatkan jumlah produksi urin pasien bedah *caesar* pada pemberian HES 200 kD. Jumlah produksi urin tertinggi adalah 2,3 cc/kgBB/jam dan terendah adalah 0,6 cc/kgBB/jam.



Gambar 2. Jumlah produksi urin pada pemberian HES 200 kD

Analisis Inferensial

Uji normalitas yang dilakukan adalah uji normalitas *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel kurang dari lima puluh untuk masing – masing kelompok. Tabel di bawah menunjukkan bahwa data berdistribusi tidak normal maka untuk uji beda tidak berpasangan digunakan uji *Mann Whitney*.

Tabel 2. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* jumlah produksi urin

Variabel	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
HES 130 kD	0,826	27	0,000
HES 200 kD	0,929	27	0,064

Dari tabel uji *Mann Whitney* di bawah didapatkan nilai $p = 0,169$, karena $p > 0,15$ maka dapat disimpulkan bahwa jumlah produksi urin antara HES 130 kD dan 200 kD tidak signifikan atau tidak terdapat perbedaan bermakna.

Tabel 3. Uji *Mann Whitney* jumlah produksi urin

Variabel	Median	Mean \pm SD	p
HES 130 kD	1,18	1,34 \pm 0,637	0,169
HES 200 kD	1,00	1,13 \pm 0,453	

PEMBAHASAN

Oleh karena keuntungannya, koloid sering digunakan dalam terapi cairan seperti untuk substitusi akibat perdarahan ataupun *loading* cairan pada pasien anestesi regional. Salah satunya pada *sectio caesaria* dengan anestesi spinal yang memiliki komplikasi terjadinya hipotensi. Namun ada kontroversi dimana beberapa jurnal menyebutkan bahwa penggunaan koloid dapat menyebabkan terjadinya *acute kidney injury* (AKI). HES yang merupakan salah satu cairan koloid juga dikatakan berbahaya bagi fungsi ginjal.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan jumlah produksi urin pada pasien bedah *caesar* dengan anestesi spinal yang diberikan HES 130 kD dan 200 kD sebagai *loading* cairan sebanyak 500 cc. Perlakuan diberikan kepada 54 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang kemudian dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok I merupakan 27 pasien dengan pemberian HES 130 kD dan kelompok II merupakan 27 pasien dengan pemberian HES 200 kD.

Karakteristik pasien dapat mempengaruhi jumlah kebutuhan HES. Namun menurut perhitungan statistik tidak terdapat perbedaan bermakna pada karakteristik pasien yang meliputi umur, berat badan, tinggi badan, BMI, dan kadar kreatinin. Semua karakteristik pasien memiliki $p > 0,15$. Kedua kelompok dalam penelitian ini dapat dikatakan homogen dan dapat dijadikan suatu perbandingan.

Pada uji normalitas data menggunakan *Shapiro-wilk* didapatkan data tidak berdistribusi normal walaupun telah dilakukan transformasi data; maka dilakukan uji non parametrik *Mann Whitney*. Hasil jumlah produksi urin pada kelompok I dan II tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,15$) secara statistik, walaupun

volume urin pada kelompok HES 200 kD lebih rendah dibandingkan kelompok HES 130 kD. Hal ini dapat dikarenakan volume *loading* cairan yang sedikit sehingga tidak berdampak besar terhadap produksi urin pasien. Penurunan filtrasi ginjal yang merupakan efek samping HES tidak terjadi bila diberikan dengan dosis yang tepat, yaitu 10 – 20 cc/kgBB pada anestesi spinal.^{12, 13} Hal ini juga sesuai dengan pendapat Neff et al bahwa pemberian HES sampai 50 cc/kgBB selama dua hari berturut-turut tidak menyebabkan gangguan fungsi klirens kreatinin dan aman untuk fungsi ginjal.¹⁴ Pendapat yang serupa juga terdapat pada penelitian Winarno I dimana tidak terdapat perbedaan bermakna pada peningkatan kreatinin dan penurunan klirens kreatinin pada pemberian HES sebagai *loading* cairan.¹⁵ Pernyataan ini juga sesuai dengan pendapat Sakr et al dimana pemberian HES tidak berpengaruh terhadap kebutuhan pasien di ICU untuk dilakukan RRT.¹⁰

Jumlah produksi urin digunakan dalam penelitian ini karena merupakan salah satu parameter penilaian yang mudah untuk melihat fungsi ginjal. Ginjal yang baik akan memproduksi urin dalam jumlah yang normal, yaitu 1-2 ml/kgBB/jam.¹⁶ Pemberian HES dalam jangka waktu yang panjang akan menyebabkan penurunan produksi urin dan peningkatan kadar kreatinin plasma. Hal tersebut berhubungan dengan pemecahan HES oleh α -amilase yang dapat menyumbat glomerulus ginjal, berat molekul, dan molar substitusi dari HES itu sendiri.¹⁷ Tidak ada pasien pada penelitian ini yang mengalami gagal ginjal. Oleh karena itu pemberian HES dapat dikatakan aman pada pasien dengan fungsi ginjal yang masih normal. Hal ini didukung oleh pendapat Jungheinrich C et al bahwa pemberian 500 ml HES 130 dapat diberikan dengan aman kepada pasien dengan fungsi ginjal yang baik sampai fungsi ginjal berat tanpa adanya akumulasi pada plasma.¹¹ Hal yang serupa juga terdapat pada penelitian Satoto dimana tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada jumlah produksi urin pasien pada pemberian infus HES 40 dan 200 kD.¹⁸ Oleh sebab itu dapat dikatakan HES dapat digunakan sebagai *loading* cairan bila diberikan pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik dan sesuai dosis.

Penelitian ini memiliki interval kepercayaan 85% karena adanya keterbatasan sampel yang dikarenakan keterbatasan waktu penelitian. Oleh karena itu penelitian ini dapat dikembangkan lagi dengan menambah jumlah sampel sehingga lebih dapat menggambarkan keadaan yang sebenarnya pada populasi. Selain itu penelitian ini dapat dikembangkan lagi untuk menjelaskan bagaimana perbedaan pengaruh besar molekul HES terhadap fungsi ginjal. Sebagai contohnya dengan penelitian yang lebih spesifik seperti memeriksa perubahan sel tubulus ginjal pada pemberian HES atau dengan menggunakan larutan HES dengan besar molekul yang lebih besar serta dalam dosis maksimal dan waktu yang lebih lama.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Dari hasil penelitian dan pembahasan sebelumnya tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada jumlah produksi urin di kedua kelompok sampel. Sehingga dapat disimpulkan pemberian loading 500 cc HES 200 kD pada anestesi spinal pasien bedah *caesar* memberikan efek penurunan jumlah produksi urin bila dibandingkan dengan HES 130 kD.

Saran

Pemakaian 500 cc HES 130 dan 200 kD aman digunakan sebagai *loading* cairan pada anestesi spinal pasien bedah *caesar*. Namun untuk memperkuat penilaian keamanan penggunaan HES 130 dan 200 kD dapat dilakukan penelitian yang lebih lanjut pada dosis maksimal dan jangka waktu yang lebih lama.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Johan Arifin, Sp.An, KAP, KIC yang telah memberikan saran – saran dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Terima kasih juga kepada dr. Danu Soesilowati, Sp.An, KIC selaku penguji dan dr. Taufik Eko Nugroho, Sp.An selaku ketua penguji. Serta kepada pihak – pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L.; Hauth, J.C. Williams obstetrics. 22nd ed. McGraw Hill: 587–606.
2. Stevens RA. Neuroaxial block. In Brown DL, Factor DA: Regional anesthesia and analgesia. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1996: 319.
3. Kleinman W, Mikhail M. Spinal, epidural and caudal blocks. In: Morgan GE, Murray Michael J. Clinical anesthesiology. New York: McGraw Hill. 2006: 289-323.
4. Stoelting RK, Miller RD, eds. Fluid and blood therapy. In: Basics of anesthesia. 4th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000: 233-46.
5. Hall BA, Frigas E, Matesic D, Gillet MD, Sprung J. Case Report: Intraoperative anaphylactoid reaction and hydroxyethyl starch. In: Balanced electrolyte solution. Can J Anesthesia. 2006; 53: 989-93.
6. Wilkes NJ, Woolf RL, Powanda MC, Gan TJ, MachinSJ, Webb A. Hydroxyethyl starch in balanced electrolyte solution – pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles. Anesth analg. 2002; 94: 38-44.
7. Tandl. T, Burmeister MA, Schroeder F, Curlin E, Schulte J, Freitag M, et al. Hydroxyethyl starch (HES) 130/0,4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0,5 or HES 200/0,5. In: Volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. Anesth Analg. 2003; 96: 936-43.
8. Ganong, W F. Buku ajar fisiologi kedokteran. Trans. Widjajakusumah D (Editor). 17th Ed. Jakarta: EGC; 1999: 682-712.
9. Riley ET, Cohen SE, Rubenstein AJ, Flanagan B. Prevention of hypotension after spinal anesthesia for caesarean section: six percent hetastarch versus lactated Ringers solution. Anest Analg. 1995; 81 (4): 838 – 42.
10. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, Bewley J, Marx G, Vincent JL. Effects of *hidroxyethyl* starch administration on renal function in critically ill patients. Critical Care. British Journal of Anaesthesia. 2007; 98 (2): 216–24.

11. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Jean-Franc, Baron. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new *hydroxyethyl starch* 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg*. 2002; 95: 544–51.
12. Susilowati D, Leksana E, Harahap MS. Anestesi Obstetri. In: *Anesthesiologi*. Semarang: IDSAI. 2010; 20: 331 – 336.
13. Fischer HBJ. Section 1:8. Regional Anaesthesia and Analgesia. In: Colin Pinnock C, Lin T, Smith T. *Fundamentals of Anaesthesia*. Greenwich Medical Media Ltd. London. 1999.
14. Neff TA, Fischler L Mark M Stocker R, Reinhart WH. The Influence of two different *hydroxyethyl starch* solutions (6% HES 130/0.4 and 200/0.5) on blood viscosity. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1773–80.
15. Winarno I. Perbedaan efek pemberian loading 500 cc hydroxyethyl starch 130 dan 200 pada anestesi spinal pasien bedah caesar terhadap kadar kreatinin dan klirens kreatinin. Semarang: Universitas Diponegoro; 2012.
16. Guyton Arthur C, Hall John E. *Fisiologi kedokteran*. Trans. Irawati et al. Ed 11. Jakarta: EGC; 2007: 324-365.
17. Mulyono I, Harijanto E, Sunatrio S. *Cairan Koloid. Panduan tatalaksana terapi cairan perioperatif*. Perhimpunan Dokter Spesialis Anesthesiologi Dan Reanimasi Indonesia; 2009: 120-30.
18. Satoto RHS. Perbedaan pengaruh pemberian infus HES dengan berat molekul 40 kilodalton dan 200 kilodalton terhadap jumlah produksi urin. Semarang: Universitas Diponegoro. 2010.